

Farmacologie

Eline Muilwijk
AIOS Ziekenhuisfarmacie
24-25 oktober 2013
eline.muilwijk@radboudumc.nl



Radboudumc

De ziekenhuisapothek

- Taken en functies (o.a.):
 - Assortimentsbeheer en geneesmiddelenlogistiek
 - Bereidingen
 - Laboratoriumonderzoek
 - Informatievoorziening
 - Begeleiden therapie en onderzoek met geneesmiddelen
 - Onderwijs & Onderzoek

Radboudumc

Inhoud les

1. Farmacokinetiek
2. Farmacodynamiek & Interacties
3. Medicatieveiligheid & Rekenvoorbeelden kinetiek

Radboudumc

Fasen van toediening tot effect



Radboudumc

Farmacokinetiek

Radboudumc

Farmacokinetiek

- Absorptie
- Distributie
- Metabolisme
- Excretie

Radboudumc

Farmaceutische fase - toedieningsvorm



Radboudumc

Farmaceutische fase

- **Farmaceutische beschikbaarheid**
 - de fractie (F) van een toegediend geneesmiddel die vrijkomt voor absorptie uit de toedieningsvorm
 - $0 < F < 1$
 - Is van belang bij alle toedieningsvormen



Radboudumc

Absorptiefase [1]

- **Absorptie**
Het vrijkomen van een geneesmiddel uit de toedieningsvorm en opname van het geneesmiddel in de bloedbaan (via):
 - Maag/darmkanaal
 - Spierweefsel
 - Huid
 - Longen
 - Mondslijmvlies
 - Rectum

Radboudumc

Absorptiefase [2]

- **Enteraal**
Opname hoeft niet volledig te zijn
 - Invloed van voedsel (oraal)
 - First-pass metabolisme lever
 - Enterohepatische kringloop
 - Transporters



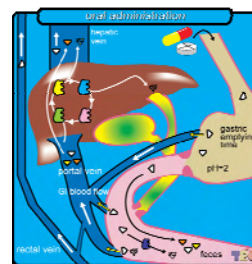
Radboudumc

Absorptiefase [3] – First pass metabolisme

- Alle bloedvaten rondom het maagdarmkanaal gaan rechtstreeks naar de lever voordat ze de rest van het lichaam bereiken
- Tijdens 1^e passage door de lever kan een deel van het geneesmiddel al afgebroken worden en hierdoor niet meer voor werking beschikbaar zijn.

Radboudumc

Absorptiefase [4] – First pass metabolisme



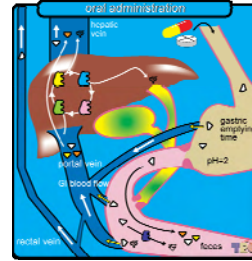
Radboudumc

Absorptiefase [5] – Enterohepatische kringloop

- Vanuit de lever worden sommige geneesmiddelen via de gal weer opnieuw uitgescheiden in de darmen
- Geneesmiddelen worden vervolgens weer opnieuw geabsorbeerd

Radboudumc

Absorptiefase [6] – Enterohepatische kringloop



Radboudumc

Absorptiefase [7] – Biologische beschikbaarheid

- De fractie (F) van een toegediende dosis die onveranderd in de algemene circulatie (bloedbaan) terecht komt
- $0 < F < 1$
- Van belang bij orale en rectale toediening
 - Farmaceutische beschikbaarheid
 - Absorptie
 - First-pass effect

Radboudumc

Absorptiefase [8]

- Parenteraal
 - Intraveneus: opname volledig (100%)
 - Subcutaan/intramusculair: vaak geen 100%

Radboudumc

Voorbeeld 1: metoprolol

metoprolol C07AB02 Middelen om een migraineaanval te voorkomen

CFH Eig Ind Cl Zwa Bij Int Waa Ovd Dos

F = ca. 50% door groot first-pass-effect (oraal), hoger bij gelijktijdige inname voedsel en bij levercirrose, 20–30% lager bij tablet met geregleerde afgifte. $t_{max} = 1,5$ uur. V_d = ca.

Radboudumc

Voorbeeld 2: alendroninezuur

Farmacotherapeutisch Kompas

bladeren volgens boek zoeken op alfabet

zoeken op < geneesmiddel > in < geneesmiddelenteksten > naar fosamax

Indicatie < achtergrondinformatie >

alendroninezuur M05BA04 Calciumregulerende middelen

CFH Eig Ind Cl Zwa Bij Int Waa Ovd Dos

Kinetische gegevens

F = 0,64% bij inname 2 uur voor een standaardontbijt; F = 0,46% en 0,39% bij inname 1 uur, resp. 30 min voor een standaardontbijt; en vermindert met 60% door gelijktijdige inname van koffie en sinaasappelsap. Metabolisering: geen. Eliminatie: deels met de urine, deels chemisch aan bot geabsorbeerd.

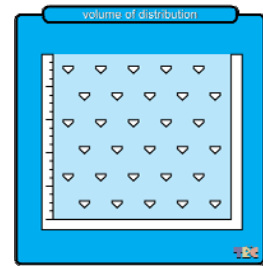
Radboudumc

Distributiefase [1]

- Verdeling van geneesmiddelen over verschillende weefsels en lichaamsvloeistoffen
- Verdelingsvolume (Vd)**
De verhouding tussen de totale hoeveelheid van een geneesmiddel in het lichaam en de concentratie in het bloed

Radboudumc

Distributiefase [2]



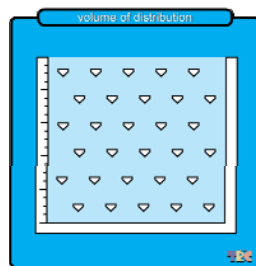
Verdelingsvolume (Vd) =

$$\frac{\text{Hoeveelheid geneesmiddel in lichaam}}{\text{plasmaconcentratie}}$$

[wordt uitgedrukt in aantal L per kg lichaamsgewicht]

Radboudumc

Distributiefase [3]



Verdelingsvolume (Vd) =

$$\frac{30 \text{ eenheden}}{30 \text{ eenheden} / 100 \text{ L}} = 0,3 \text{ e/L}$$

Stel: 80kg $\rightarrow (30 / 0,3) / 80 = 1,25 \text{ L/kg}$

Radboudumc

Distributiefase [4]

- Hierbij spelen de volgende factoren een rol:
 - Chemische structuur van het geneesmiddel
 - Hydrofiel (klein Vd) / lipofiel (groot Vd)
 - Hoeveelheid lichaamswater
 - Totaal, extracellulair, intracellulair
 - Eiwitbinding
 - Albumine / vrije fractie
 - Indien hoge eiwitbinding $\rightarrow$ klein Vd

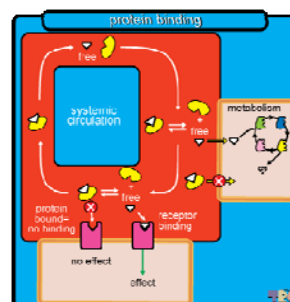
Radboudumc

Betablokkers: hydrofiel en lipofiel

atenolol		C07AB03	β -Receptorblokkerende sympatholytica
CFH	Eig	Ind	Cl
Zwa	Bij	Int	Was
Ovd	Dos		
Kinetische gegevens F = 50-60%, ca. 20% lager bij inname met voedsel. $T_{\max} = 2-4$ uur. $V_d = 0,7-1,1 \text{ l/kg}$. Metabolisering: weinig tot geen. Eliminatie: 85-100% van de geabsorbeerde dosis onveranderd via de nieren. $T_{1/2el} = 6-9$ uur, langer bij gestoorde nierfunctie en ouderen.			
metoprolol		C07AB02	β -Receptorblokkerende sympatholytica
CFH	Eig	Ind	Cl
Zwa	Bij	Int	Was
Ovd	Dos		
F = ca. 50% door groot first-pass-effect (oraal), hoger bij gelijktijdige inname voedsel en bij levercirrose. 20-30% lager bij tablet met geregleerde afgifte. $T_{\max} = 1,5$ uur. $V_d = \text{ca. } 4-5 \text{ l/kg}$. Passeert de bloed-hersenbarrière makkelijk. Metabolisering: door de lever tot meerdere metabolieten, wel door CYP2D6. Eliminatie: via de nieren, bij normale ERG.			

Radboudumc

Eiwitbinding



Radboudumc

Metaboliseringsfase

- Het lichaam 'verbouwt' de geneesmiddelen zodat ze makkelijker kunnen worden uitgescheiden
 - Metabolisering door enzymen m.n. in de lever
 - Geneesmiddelen worden hydrofieler gemaakt
 - Beter oplosbaar in water → makkelijker uit te scheiden
 - Metabolieten kunnen zelf ook werkzaam zijn of zorgen voor bijwerkingen!
- Niet alle geneesmiddelen worden gemetaboliseerd; ze kunnen ook onveranderd worden uitgescheiden

Radboudumc

Excretiefase [1]

- Uitscheiden van geneesmiddelen door het lichaam, met name via:
 - Nieren (urine)
 - Gal (faeces)
- Verder nog via
 - Huid
 - Longen
 - Speeksel
 - Traanvocht

Radboudumc

Excretiefase [2]

- Halfwaardetijd**
Tijd die nodig is om de concentratie van het geneesmiddel in het bloed tot de helft te doen afnemen ($t_{1/2}$)
- Halfwaardetijd is afhankelijk van:
 - Verdelingsvolume
 - Klaring (metabool/renaal)

Radboudumc

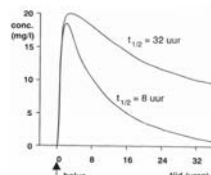
Excretiefase [3]

- Halfwaardetijd is afhankelijk van:
 - Mate van klaring (excretie/metabolisme)
 - N.B. nier- en leverfunctiestoornissen
 - Verdelingsvolume
- De halfwaardetijd
 - Varieert van enkele minuten tot dagen
 - Zie Farmacotherapeutisch Kompas
 - Bepaalt (mede) de doseerfrequentie
 - Bepaalt benodigde tijd voor het bereiken van de plateau waarde

Radboudumc

Excretiefase [3]

- Halfwaardetijd = 1 uur
 - Na 1 uur nog 50%
 - Na 2 uur nog 25%
 - Na 3 uur nog 12,5%
 - Na 4 uur nog 6,25%



- Halfwaardetijd = 2 uur

Hoelang duurt het voordat 75% is uitgescheiden?

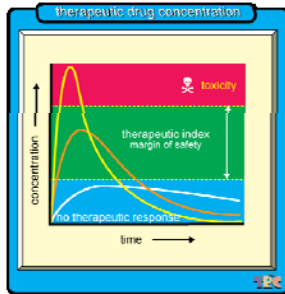
Radboudumc

Excretiefase [5]

- Klaring**
Hoeveelheid lichaamsvloeistof (liter) waaruit per tijdseenheid (minuut) het geneesmiddel geheel wordt verwijderd
- Klaring wordt o.a. bepaald door
 - Levercapaciteit
 - Niercapaciteit
 - Doorbloeding lever en nieren
 - Binding aan plasma-eiwitten
- Serumcreatininespiegel is maat voor niercapaciteit

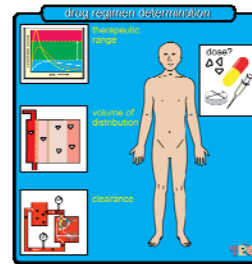
Radboudumc

Farmacokinetiek



Radboudumc

Farmacokinetiek



Welke dosis...?

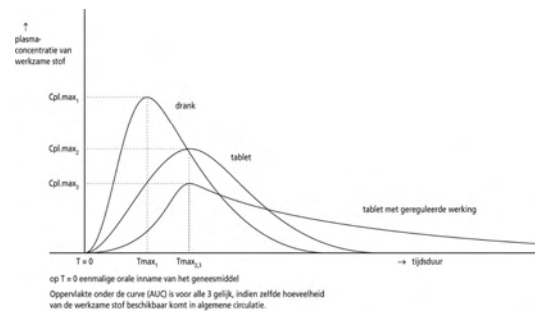
Radboudumc

Farmacokinetiek

- AUC = Area under the curve
 - Oppervlakte onder de concentratie-tijd curve
 - Maat voor blootstelling aan geneesmiddel

Radboudumc

Farmacokinetiek - toedieningsvormen



Radboudumc

Farmacokinetiek – verschillen tussen toedieningswegen

- Oraal
 - Moet eerst worden opgenomen
 - Effect na ongeveer 0,5 – 1 uur
- Rectaal
 - Moet vaak eerst worden opgenomen
 - Soms alleen lokale werking (laxantia)

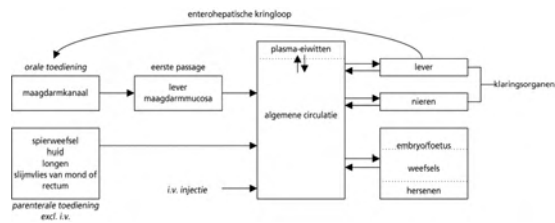
Radboudumc

Farmacokinetiek – verschillen tussen toedieningswegen

- Intraveneus
 - Direct in het bloed
 - Direct effect
 - Hogere pieken (bij bolus)
- Intramusculair
 - Komt vaak langzaam uit spier vrij

Radboudumc

Samenvattend



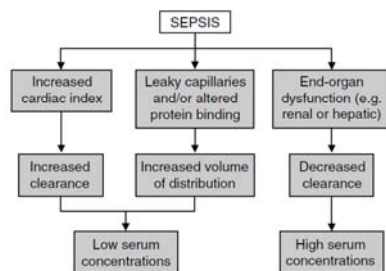
Radboudumc

Farmacokinetiek Wat is er anders in de IC patient?

- Absorptie
 - Verminderde gastro-intestinale functie door ondervoeding
- Distributie
 - Verlaagd albumine → hogere 'vrije concentraties
 - Groter verdelingsvolume
 - Ascites
 - Capillaire lekkage
- Metabolisme
 - Leverfunctie #
- Eliminatie
 - Nierfunctie # / dialyse

Radboudumc

Farmacokinetiek – Wat is er anders in de IC patient?



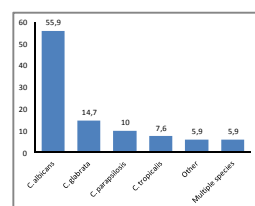
Radboudumc

Samenvatting farmacokinetiek Caspofungin in IC patiënten

Radboudumc

Invasieve fungale infecties

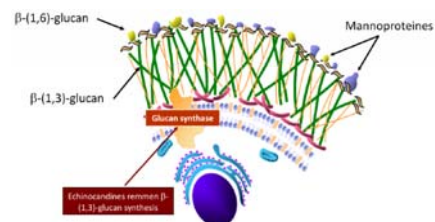
- Incidentie IC: 6,9 per 1000 patiënten
- Overall mortaliteit in IC patiënten 40-60%
- Voornaamste verwekkers
 - *Candida* species (80%)
 - *Aspergillus* species



Vincent JL et al. JAMA. 2009; 302(21):2323-2329; eAppendix. JAMA. 2009; 302(21):2323-2329.
 Playford et al. J Antimicrob Chemother. 2006; 57: 628-638. Sivaraman et al. Infect Immun. 2009; 77: 1-10.
 Buhse M, et al. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar; 64(3): e141-147.

Echinocandines

- Anidulafungin, caspofungin, micafungin



Radboudumc

Caspofungin

- Dosering (iv):
 - 70mg oplaaddosis [dag 1]
 - 50mg dagelijks [vanaf dag 2]
 evt aangepast obv lichaamsgewicht of leverfunctiestoornissen

Vd	Eiwitbinding	Metabolisme	T _{1/2}	Eliminatie (metabolieten)
V: 9,7L	93-97%	Hepatisch via hydrolyse en N-acetylatie Spontane non-hepatische chemische degeneratie	β-fase: 9-11 uur	Urine 41% Feces 34%

Radboudumc

Caspofungin

- Literatuur suggereert PK veranderingen van caspofungin in chirurgische IC patiënten:
 - Hypoalbuminemie
 - Lichaamsgewicht > 75 kg
- Farmacokinetiek van antimicrobiele middelen is zeer variabel in IC patiënten

Onderzoek:

farmacokinetiek in IC patiënten verschilt niet significant van farmacokinetiek in gezonde vrijwilligers / SCT patiënten

Radboudumc

Farmacodynamiek & Interacties

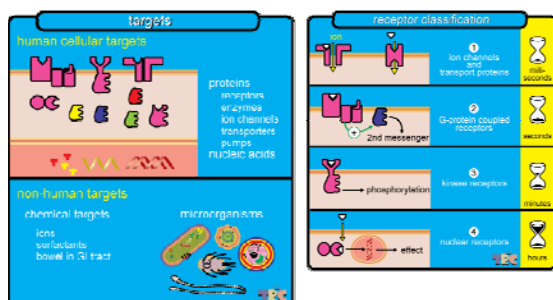
Radboudumc

Farmacodynamiek

- Aangrijpingspunten en effect
- Relatie bloedspiegels en effect
- Norm- en toxische doses

Radboudumc

Aangrijpingspunten



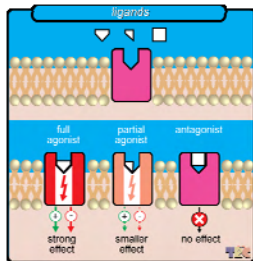
Radboudumc

Receptoren

- Receptor is een belangrijk aangrijpingspunt voor een geneesmiddel
- Sleutel ↔ slot principe
- Agonist (receptor-activator):
Werkend geneesmiddel op receptor is gelijk aan lichaamseigen stof
- Antagonist (receptor-blokker):
Werkend geneesmiddel tegenovergesteld aan lichaamseigen stof

Radboudumc

Receptoren



Radboudumc

Agonisten

Voorbeelden agonisten:

- Salbutamol inhalatie: activatie van cellen in luchtwegen
→ gevolg: luchtwegspieren ontspannen
- Opiaten: activatie van diverse soorten opiaatreceptoren
→ gevolgen: pijnstilling, sedatie, misselijkheid, obstipatie

Radboudumc

Antagonisten

Voorbeeld antagonisten:

- B-blokker (bijv. metoprolol): blokkade van β -cellen op hart
→ gevolg: hartritme daalt

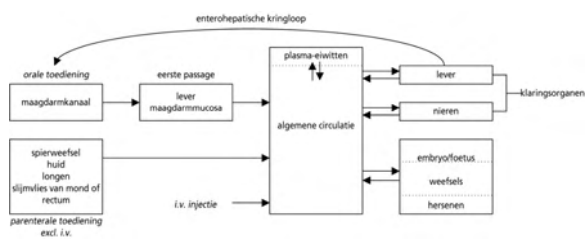
Radboudumc

Geneesmiddelen in bloed

- Geneesmiddelen kunnen in bloed gebonden zijn aan eiwitten
- Bloedspiegels: de concentratie ongebonden + gebonden geneesmiddel in bloed
- De ongebonden fractie is beschikbaar voor binding aan de receptor
→ geeft effect (dynamisch)

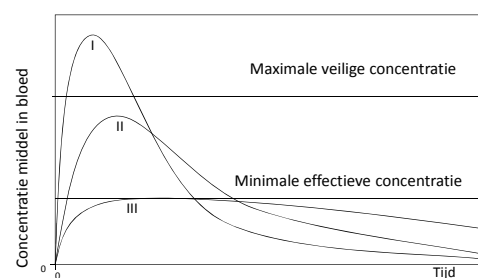
Radboudumc

Geneesmiddelen in het bloed



Radboudumc

Bloedspiegels



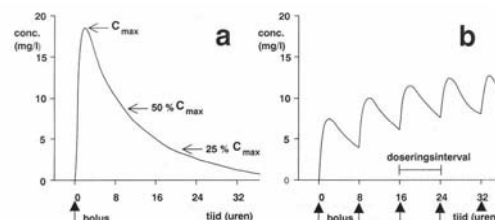
Radboudumc

Bloedspiegels

- **MEC**
Minimaal effectieve concentratie
- **MTC**
Maximale therapeutische concentratie
- **Smalle therapeutische breedte**
Voorbeeld: digoxine
- **Relatie tussen spiegel en effect**

Radboudumc

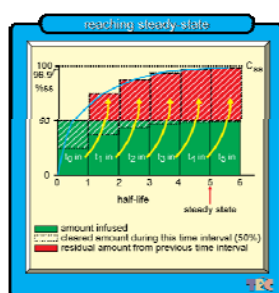
Enkel versus meervoudige toediening



Figuur 1. Het verloop van plasmaconcentratie van een geneesmiddel na een bolusinjectie (a) en herhaalde bolusinjecties (b).

Radboudumc

Plateaufase (steady state)



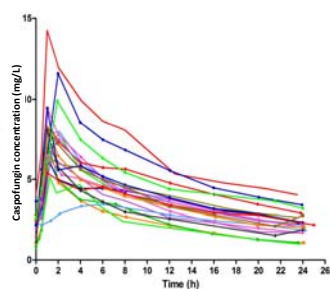
Radboudumc

Norm- & toxische doses

- **Normdosis**
Dosis waarbij bij het merendeel van de patiënten het gewenste effect optreedt
- Aanpassingen van doseringen zijn nodig bij:
 - Kinderen
 - Ouderen
 - Gevoeligheid
 - Kinetiek (bijv. orgaanfunctie)
- **Toxische dosis**
Dosis waarbij bij het merendeel van de patiënten toxische verschijnselen optreden

Radboudumc

Topspiegels / dalspiegels?



Radboudumc

Farmacodynamiek – wat is er anders bij ouderen?

- Veranderd receptoraantal
- Veranderde receptoraffiniteit
- Veranderde celrespons
- Kwetsbare orgaansystemen:
 - Centraal zenuwstelsel
 - Cardiaal systeem
 - Pulmonaal systeem
 - Skeletspierstelsel

Radboudumc

Farmacodynamiek – wat is er anders bij ouderen?

- Voorbeelden
 - Extrapyramidale stoornissen
 - Ritmestoornissen
 - Orthostatische hypotensie

Radboudumc

Farmacodynamiek – wat is er anders bij ouderen?

- Verhoogde gevoeligheid voor psychofarmaca, opioïden, parasymphaticolytica en dopamine-agonisten
→ Lage startdosering en effect en bijwerkingen goed monitoren
- Verminderde gevoeligheid voor beta-blokkers en insuline
→ Mogelijk hoger doseren
- NSAID's en maagbescherming
→ bij ouderen ook maagbescherming bij lage dosis acetylsalicylzuur

Radboudumc

Ouderen en medicatie

- Verouderingsproces niet synchroon bij verschillende personen
- Per individu verouderingsproces van diverse weefsels verschillend
- Vaak meerdere aandoeningen
- Meerdere geneesmiddelen dus meer kan op interacties en bijwerkingen
- Soms moeilijk gebruiksvorschrift te volgen
- Pas op voor over- maar ook voor onderbehandeling

Radboudumc

Interacties



Radboudumc

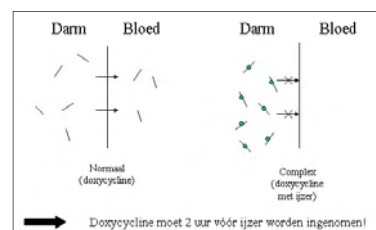
Interacties

- Tussen geneesmiddelen onderling
- Tussen voedsel en geneesmiddel
- Farmacokinetische interacties en farmacodynamische interacties

Radboudumc

Interacties – absorptiefase

- Complexvorming tussen bijv. voedsel en geneesmiddelen → geen absorptie geneesmiddel



Radboudumc

Interacties – verdelingsfase

- Verdringing van bindingsplaatsen aan plasma-eiwitten
 - Fenytoïne + thyroxine:
fenytoïne verdringt thyroxine van plasma-eiwitten
→ gevolg: toename bloedspiegel van thyroxine

Radboudumc

Interacties – metaboliseringsfase

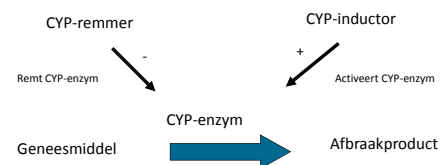
- Voorbeeld:
 - Simvastatine en amiodaron via beïnvloeding van het CYP systeem

Radboudumc

Interacties – metaboliseringsfase

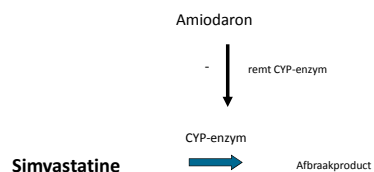
- Cytochroom P450 enzymen in lever
 - Functie is afhankelijk van:
 - Leeftijd
 - Doorbloeding van lever
 - Co-medicatie
 - Roken
 - Bestaande aandoeningen
- Enzymremming / Enzyminductie

Radboudumc



- Veel geneesmiddelen worden door deze leverenzymen afgebroken!

Radboudumc



- Amiodaron remt het CYP-enzym, waardoor simvastatine langzamer wordt afgebroken tot afbraakproduct. Zo ontstaan hoge spiegels van simvastatine, waardoor de werking (en bijwerkingen) van simvastatine worden versterkt.

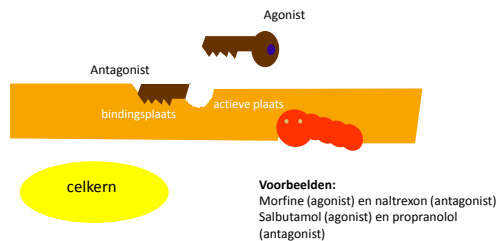
Radboudumc

Interacties – eliminatiefase

- Beïnvloeding van pH (zuurgraad) van de urine
→ gevolg: beïnvloeding uitscheiding door nieren

Radboudumc

Interacties – farmacodynamisch



Radboudumc

Medicatieveiligheid

Radboudumc

De keuze van het geneesmiddel

- Bij de keuze gaat het om de afweging van
 - Indicatie en patiëntfactoren
 - Werkzaamheid
 - Veiligheid

In acute situaties is de afweging soms heel lastig!

Radboudumc

Aandacht voor veiligheid

- Bij veiligheid gaat het ondermeer om:
 - bijwerkingen
 - iatrogene schade (veroorzaakt door medisch handelen)
 - Vergissingen en verwisseling
 - "Incidenten"
 - Vallen en heupfractuur
 - Ongelukken

Radboudumc

Medische fouten

- Consequenties voor
 - Het individu (de patiënt)
 - De behandelaar
 - De verpleegkundige
 - De organisatie

Radboudumc



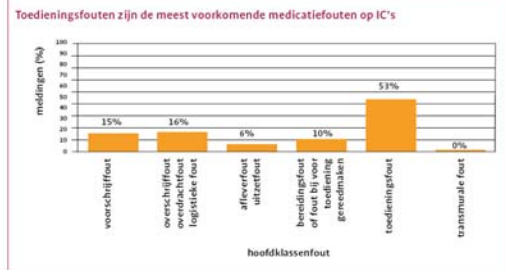
Radboudumc

Oorzaken van fouten

- Voorschrijven
- Interpreteren en verwerken
- Gereedmaken voor toediening
- Daadwerkelijke toediening
- Veilig en verantwoord werken
- Melden van fouten

Radboudumc

Op IC vooral toedieningsfouten bij infuus



bron: Pharmaceutisch Weekblad, 23 jan 2009

Radboudumc

Aandacht voor (medicatie)veiligheid

VMS
veiligheids
programma



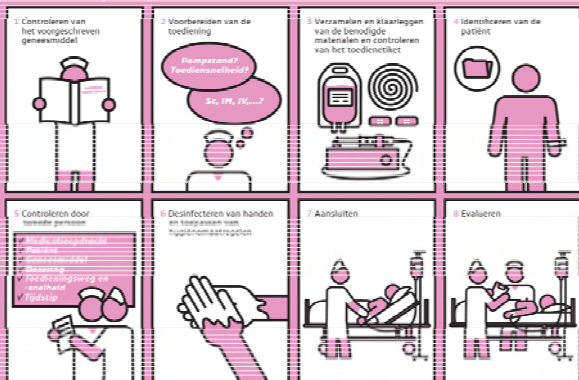
Radboudumc

HANDBOEK PARENTERALIA



Radboudumc

Toedienen parenteralia



Take home message

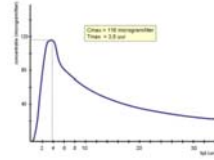
- Risico bij acute situaties
- Gebruik een Handboek Parenteralia
- Dubbele controle
- Nieuwe geneesmiddelen
- Aanspreken
- Reflectie op eigen handelen

Radboudumc

Rekenvoorbeelden

Radboudumc

Rekenvoorbeeld alcohol



Radboudumc

Totale hoeveelheid in het lichaam

De hoeveelheid geneesmiddel (A) die op een bepaald moment (t) in het lichaam aanwezig is kun je berekenen met behulp van de formule:

$$A_t = C_t \cdot V_d \cdot G$$

Waarin:

- A_t = hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam op het tijdstip t
- C_t = plasmaconcentratie op het tijdstip t
- V_d = verdelingsvolume in L/kg
- G = lichaamsgewicht in kg

Radboudumc

Ethanol / alcohol

- Snelheid waarmee iemand alcohol afbreekt:
 - 75mg/kg/uur (geen gebruiker)
 - 125mg/kg/uur (onbekend of incidentele gebruiker)
 - 175mg/kg/uur (chronische gebruiker)
- $V_d = 0,7$ L/kg (man)
- $V_d = 0,6$ L/kg (vrouw)

Radboudumc



Parkeerplaats conferentie Internationale Vrouwendag.

Radboudumc

In een fles whisky zit:

- 0,75 liter 40% alcohol
- Dit is:
 - 240 gram alcohol
 - 240 mg alcohol
 - 300 gram alcohol
 - 300 mg alcohol
- NB: Soortelijk gewicht alcohol = 0,8 kg/liter
- 40% oplossing * 0,75 L = 0,3 L pure alcohol
 $0,3 \text{ L} \cdot 0,8 \text{ kg/L} = 0,24 \text{ kg} = 240 \text{ gram}$

Radboudumc

Vraag

- 1,5 promille alcohol =

- 1500mg/L ethanol
- 1200mg/L ethanol (immers 1L ethanol = 0,8kg)
- 150 mg/L ethanol
- 120 mg/L ethanol (immers 1L ethanol = 0,8kg)

Radboudumc

Stel...

Een man van 80kg drinkt 1 fles whisky (240 gram alcohol) in 5 minuten leeg en de alcohol wordt meteen en volledig opgenomen:

Wat is dan zijn promillage?

- Ongeveer 6 promille
- Ongeveer 4,5 promille
- Ongeveer 3,5 promille
- Ongeveer 2,5 promille

Radboudumc

Antwoord

$$A_t = C_t \cdot V_d \cdot G$$

Waarin:

- A_t = hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam op het tijdstip t
- C_t = plasmaconcentratie op het tijdstip t
- V_d = verdelingsvolume in L/kg
- G = lichaamsgewicht in kg

Dus:

$$240 \text{ gram} = C_t \cdot 0,7 \text{ L/kg} \cdot 80 \text{ kg}$$

$$240 \text{ gram} = C_t \cdot 56 \text{ L}$$

$$C_t = 240 \text{ gram} / 56 \text{ L} = 4,3 \text{ g/L} = 4,3 \text{ ‰}$$

Radboudumc

Of andersom

- Bij een student geneeskunde wordt 6 promille gevonden.
- Hoeveel whisky heeft deze patiënt ingenomen indien deze van het vrouwelijke geslacht is en 100 kg weegt?

- 1/2 fles whisky (375 ml)
- 3/4 fles whisky (560 ml)
- 1 fles whisky (750 ml)
- 1,5 fles whisky (1,125 liter)

Radboudumc

Antwoord

$$A_t = C_t \cdot V_d \cdot G$$

waarin :

- A_t = hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam op het tijdstip t
- C_t = plasma concentratie op het tijdstip t
- V_d = het verdelingsvolume in L / kg
- G = lichaamsgewicht in kg

Dus:

$$A_t = 6 \text{ g/L} \cdot 0,6 \text{ L/kg} \cdot 100 \text{ kg}$$

$$A_t = 360 \text{ gram}$$

240 gram alcohol per fles, dus anderhalve fles

Radboudumc

Je gaat naar de discotheek...

- Wat mag je drinken: 0,5 promille
- Je mag dan in je bloed hebben: 500 mg/L
- Je weegt 60 kg en bent vrouw
- Je V_d is: $60 \text{ kg} \cdot 0,6 \text{ L/kg} = 36 \text{ liter}$
- Je mag dus 18 gram pure alcohol in je bloed hebben.
- In een biertje (200ml): $0,2 \text{ L} \cdot 5\% \text{ EtOH} \cdot 0,8 \text{ kg/L} = 8 \text{ gram alcohol}$

Radboudumc

Dus wat doe je...

- Als je binnenkomt drink je meteen 3 biertjes (24 gram alcohol)
- Je breekt als ongetrainde drinker ongeveer 5 gram per uur af
- Dus je neemt een pauze van anderhalf uur
- En neemt dan weer een biertje
- En negen uur later ga je weg met totaal 8 bier en een goede avond en zwaait naar de politie.

Radboudumc

Alles is gif en niets is gif,
Het verschil schuilt in de dosering

Paracelsus (1493-1541)



Radboudumc